Ein Beitrag zur
Kenntnis der nitrierten Phenole.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der

K. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Eduard Keibel
pract. Arzt
aus
Neubrandenburg (Meckl.)

ACAD.
LUDOV. BAT.
BIBL.

Würzburg.
Anton Boegler'sche Buchdruckerei
1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Professor Dr. K. B. Lehmann.

Seiner lieben Mutter

sowie dem Andenken

seines verstorbenen teueren Vaters

in

Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Herr Prof. Dr. LEHMANN wurde von einer chemischen Fabrik ersucht, Versuche über die giftige Wirkung des Dinitrophenols anzustellen. Auf seinen Wunsch hin erhielt Herr Prof. LEHMANN auch Ortho- und Paranitrophenol. Die Versuche mit Dinitrophenol haben eine enorme Giftigkeit dieses Präparates ergeben, die Resultate dieser Versuche wird Herr Prof. LEHMANN demnächst veröffentlichen. Ueber die toxischen Wirkungen der Mononitrophenole habe ich in der Litteratur keine wesentlichen Angaben gefunden. BAUMANN und HERTER machen die Angabe, dass sie einem Hunde innerlich 2 gr Orthonitrophenol gegeben haben und erwähnen dabei nichts von Giftwirkung (HOPPE-SEYLER. Zeitschr. 1. pag. 252).

Nach einer anderen Angabe sollen sie Herzgifte sein, die schon in Dezigrammen töten. (KUNKEL, Toxikologie, ohne Citat.)

Ueber die physikalischen Eigenschaften der Mononitrophenole fand ich in BEILSTEIN, organische Chemie, S. 678. 681 folgende Angaben:

Orthonitrophenol, schwefelgelbe Nadeln oder Prismen. Schmelzpunkt 42°. Aromatisch riechend. In kaltem Wasser wenig löslich, sehr leicht in warmem, Alcohol und Aether.

Paranitrophenol, farblose Nadeln oder monocline Säulen, dimorph. Schmelzpunkt 114°. Siedet unzersetzt, mit Wasserdämpfen nicht flüchtig (Unterschied von Orthonitrophenol). In Wasser nicht unbeträchtlich löslich, sehr leicht in Aether.

Die von mir im Auftrage des Herrn Prof. LEHMANN mit diesen beiden Präparaten angestellten Versuche, die in ihren Wirkungen nach subcutanen Injectionen bei Kaninchen und Katzen von Herrn Prof. LEHMANN sowie von mir beobachtet wurden, haben folgendes Resultat ergeben:

Versuche mit Orthonitrophenol.

A. Versuche an Kaninchen.

a. Tiere, die nur zu einem Versuche benutzt wurden.

Versuch I.

10. II. 01.

Kaninchen, 1530 gr schwer.

Injection 400 mmgr, ca. 265 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 3 Minuten maximale Erweiterung der Augenlidspalte und der Pupille.

Nach 5 Min. Resp.*) 55**), nach 10 Min. ebenfalls.

Nach ca. 10 St Tod ohne besondere vorhergegangene Erscheinungen. Leider gab ich 1 St. nach der Injection die Beobachtung auf, da das Tier mir völlig normal erschien.

Sectionsbefund:

Lungen hellrot gefärbt; auf der Oberfläche befinden sich zahlreiche, blassgraue, submiliare Knötchen, über beide Lungen in grösserer Anzahl disseminiert. Die Mitte der Trachea zeigt eine stärkere Injection und eine

*) Resp. = Respiration.

**) Die Respirationsangaben beziehen sich immer auf eine halbe Minute.

abnorme Schlängelung der Gefässe. Das Herz erscheint an seiner Oberfläche etwas weisslich verfärbt. Das rechte Herzohr ist maximal erweitert, von zahlreichen Fibrin- und Blutgerinnseln erfüllt, ebenso das linke Herzohr; die rechte Kammer enthält einige wenige Blutgerinnsel, die linke dagegen ist vollständig leer.

Der aus der Blase entnommene Harn ist dunkel gefärbt, das Aussehen trübe. Beim Kochen bleibt die Trübung bestehen, ist eher etwas verstärkt, verschwindet auch beim Zusatz von Essigsäure nicht. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt keine abnormen Bestandteile.

Versuch II.

21. II. 01.

Kaninchen, 1620 gr schwer. (Vor ca. 3 Wochen wiederholt mit Dinitrophenol injiciert.)

Injection von 1 gr; ca. 630 mmgr auf 1 kg. des Körpergewichtes.

Nach 3 Min. maximale Erweiterung der Lidspalte, Pupille nicht verändert.

Nach	5 Min.	Resp.	65.
„	10 „	„	75.
„	15 „	„	80.
„	20 „	„	85.
„	30 „	„	80.
„ 1 St.	15 „	„	80.
„ „ „	25 „	„	55.

Sonst keine Erscheinungen.

Versuch III.

27. II. 01.

Kaninchen, 2195 gr schwer.

Injection 1 gr; ca. 455 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 3 Min. merkbare Respirationsbeschleunigung,

Frequenz 90. Lidspalte um etwa 3 mm weiter, Pupille ebenfalls etwas erweitert; es tritt eine gewisse Unruhe des Tieres ein.

Nach 8. Min. Resp. 110.

Sensorium scheint vollständig frei zu sein, das eine Ohr hängt schlaff herab, das andere wird gespitzt.

Nach 18 Min. Resp. 120.
„ 33 „ „ 140.
„ 38 „ „ 155.
„ 43 „ „ 180.
„ 48 „ „ unzählbar.

Beide Ohren hängen schlaff herab, das Tier scheint etwas Unbehagen zu verspüren, da es zuweilen den Kopf schüttelt; Sensorium vollständig frei.

Pupille inzwischen ebenfalls ad maximum erweitert, Pupillenreaction vorhanden. Beweglichkeit des Tieres vollständig normal. Resp. allmählich langsamer, nach 4½ St. 60, Lidspalte inzwischen enger geworden, Pupille jedoch noch weiter. Innerhalb der nächsten Stunde Resp. noch langsamer, das Tier macht keinen kranken Eindruck mehr.

Versuch IV.
2. III. 01.

Kaninchen, 1375 gr schwer.

Injektion von 1 gr; ca. 715 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Augenlidspalte nicht verändert, Pupille ebenfalls nicht. Nach 5 Min. erfolgt Stuhlentleerung.

Nach 5 Min. Resp. 60.
„ 10 „ „ 100.
„ 20 „ „ 135.

Sensorium frei, das Tier sehr unruhig.

Nach 30 Min. Resp. 100.

Unruhe hört auf, das Kaninchen sitzt ruhig in einer Ecke.

Nach 40 Min. Resp. 80.
„ 45 „ „ 80.
„ 50 „ „ 85.
„ 55 „ „ 80.
„ 70 „ „ 60.

Resp. sinkt allmählich bis zur Norm ab, nach etwa 2 St. erscheint das Tier wieder völlig normal.

In dem Destillate des nach dem Vorschlage von Baumann und Herter mit HCl angesäuerten Harnes tritt nach Zusatz von NaOH dunklere Färbung ein, aber nicht sehr auffallend; Erhitzen mit Cyankalium und NaOH ohne Effect.

Das Destillat klar, citronengelb, mit feinen, scheinbar farblosen Krystallmassen durchsetzt, die unter dem Mikroskop nicht besonders charakteristisch aussehen.

Versuch V.
5. III. 01.

Kaninchen, 1450 gr schwer.

Injection 2 gr; ca. 1350 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 3 Min. geringe Erweiterung der Pupille und der Augenlidspalte um 3 mm; die jedoch nur 2 Min. andauert. Resp. 25. Herz pulsiert kräftig, Spitzenstoss deutlich hebend. Augen vollständig zugekniffen, das Kaninchen scheint Uebelkeit zu verspüren, da es fortwährend Kaubewegungen macht.

Nach 10 Min. Resp. 20.

Pupille von derselben Weite, Augen bis zur Hälfte geschlossen.

Nach 20 Min. Resp. 20.

Pupille erscheint etwas enger, Augen noch halb geschlossen. Kaubewegungen werden mit kurzen Unterbrechungen ausgeführt. Herzpulsationen gut fühlbar, von ziemlicher Stärke. Sensorium frei. Nach 30 Min.

scheint dasselbe benommen, bei Berührungen reagiert das Tier gar nicht, bei lauten Geräuschen fährt es jedoch zusammen. Resp. 20. Uebelkeit noch vorhanden, Kaubewegungen erfolgen in grösseren Zwischenräumen.

Nach 40 Min. Resp. 20.

Herzpulsationen kräftig. Versuche, das Tier in Bewegung zu bringen, misslingen, es sitzt vollständig ruhig in einer Ecke. Der Kopf wird etwas schief gehalten. Kaubewegungen erfolgen jetzt seltener.

Nach 55 Min. Resp. 25.

Das Tier versucht einige Bewegungen auszuführen, hat dabei immer die Neigung mit dem Kopf nach rechts zu sinken. Kaubewegungen haben aufgehört.

Nach 1 St. 10 Min. Resp. 25.

Atmung erscheint etwas vertieft, Herz pulsiert kräftig.

Nach 1 St. 20 Min. Resp. 25.

Reaction erfolgt nur auf intensive Berührungen. Augenlidspalte etwas weiter, Pupille von derselben Weite.

Nach 1 St. 45 Min. Resp. 25.

Sensorium erscheint etwas freier, es werden spontan Bewegungen ausgeführt.

Nach 1 St. 45 Min. Resp. 25.

Resp. etwas angestrengt, Herz pulsiert deutlich fühlbar.

Nach 2 St. Resp. 25.

Lidspalte wieder um 3 mm weiter.

Nach 2 St. 15 Min. Resp. 25.

Augenlidspalte wieder maximal weit, Pupille von gleicher Weite. Es erfolgt Stuhlentleerung.

Nach 2 St. 30 Min. Resp. 25.

Das Tier scheint wieder völlig normal zu sein.

Nach 24 St. wurde der Tod durch Chloroformnarcose herbeigeführt.

Sectionsbefund:

Hyperaemie und Schlängelung der Gefässe in der Mitte der Trachea. Lungen von normaler Beschaffenheit. Nieren stark hyperaemisch.

Das Blut bot weder microskopisch noch spectroskopisch nachweisbare Veränderungen.

Der Harn war gelb gefärbt, stark getrübt; in dem Destillat wieder Krystalle, wie sie in Versuch IV bereits erwähnt sind.

b. Wiederholte Versuche am gleichen Kaninchen.

Versuch VI.

Kaninchen, 1760 gr schwer.

Injection 175 mmgr; ca. 97 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 5 Min. Resp. 60.
„ 7 „ „ 100.
„ 9 „ „ 130.

Augenlidspalte ad maximum erweitert.

Nach 12 Min. Resp. 160.
„ 15 „ „ unzählbar.

Sensorium vollständig frei. Pupille ebenfalls maximal weit.

Nach 20 Min. Resp. noch unzählbar.
„ 45 „ „ 60.
„ 60 „ „ 40.
„ 1 St. 20 „ „ 35.

Das Tier erscheint wieder normal.

Versuch VII.

7. II. 01.

Kaninchen, am 5. II. zu Versuch VI benutzt.

Injection 380 mmgr; ca. 210 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 10 Min. maximale Erweiterung der Augenlidspalte. Resp. 60.

Nach 12 Min. Pupillenerweiterung.

Nach 15 Min. Resp. 62.
„ 25 „ „ 68.
„ 40 „ „ 55.
„ 42 „ „ 85.
„ 50 „ „ 60.
„ 60 „ „ 40.

Das Tier bietet nach 1¼ St. absolut keine abnormen Erscheinungen.

Versuch VIII.
13. II. 01.

Kaninchen, am 5. II. zu Vers. VI benutzt.
am 7. II. „ „ VII.

Injection 600 mmgr; ca. 330 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Erweiterung der Augenlidspalte bleibt aus.

Nach 5 Min. Resp. 35.
„ 10 „ „ 55.
„ 15 „ „ 55.
„ 25 „ „ 55.
„ 35 „ „ 25.

Sonst keine Erscheinungen.

Versuch IX.
21. II. 01.

Kaninchen, zu den drei vorhergehenden Versuchen benutzt.

Injection 1½gr; ca. 715 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Erweiterung der Lidspalte nicht vorhanden; Pupille ebenfalls unverändert.

Nach 10 Min. Resp. 30.
„ 20 „ „ 42.
„ 30 „ „ 25.

Absolut keine Reaction.

B. Versuche an Katzen.

a) Katzen, die nur einmal injiciert wurden.

Versuch X.

28. II. 01.

Katze, 3950 gr schwer.

Injection 1 gr; ca. 250 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach geringer Chloroformnarcose wurde die Injection vorgenommen.

Nach 3 Minuten maximale Erweiterung der Lidspalte wie der Pupille, die etwa 4 Min. anhält; die Reaction der Pupille ist während dieser Zeit vollständig erhalten.

Nach 7 Min. plötzliche Verengerung der Pupille, Augenlidspalte normal.

Nach 15 Min. Resp. 35, sehr angestrengt. Speichelfluss.

Nach 20 Min. tritt wiederum eine geringe Erweiterung der Pupille ein, ferner Ausfluss aus der Nase.

Nach 25 Min. Resp. 45.

Unter heftigen Krampfbewegungen werden voluminöse Massen erbrochen.

Nach 35 Min. Resp. 55.

Resp. enorm angestrengt, das Maul wird weit aufgesperrt, die Zunge hervorgestreckt. Pupillen eng. Stuhlentleerung.

Nach 40 Min. Resp. 80.

Sensorium etwas benommen.

Nach 45 Min. Resp. 65.
„ 50 „ „ 20.
„ 65 „ „ 12.

Speichel intensiv gelb gefärbt.

Nach 3½ St. scheint das Allgemeinbefinden noch nicht völlig normal zu sein, nach 5 St. jedoch scheint die Katze wieder hergestellt.

Nach 5½ St. plötzliche Respirationsbeschleunigung, grosse Unruhe, die Katze fällt auf die Seite. Bewegungen sehr schwerfällig. Maul weit offen, Zunge hervorgestreckt. Resp. 85. Augenlidspalte normal, Pupille weit.

Nach 5 Min.*) Resp. 80.
„ 15 „ „ 65.

Zunge etwas cyanotisch verfärbt, Katze krümmt sich wiederholt zusammen und schreit dabei.

Nach 25 Min. Resp. 70.
„ 35 „ „ 55.

Zwischendurch erfolgt eine tiefe, laut hörbare Inspiration.

Nach 45 Min. Resp. 40.
„ 55 „ „ 28.
„ 60 „ „ 20.

Atmung unregelmässig, es traten zuweilen geringe Pausen ein.

Nach 1 St. 10 Min. Resp. 25.

Herzstoss hebend, das Herz pulsiert kräftig, Frequenz 67**).

Nach 1 St. 25 Min. Resp. 20.
„ 1 „ 35 „ „ 18.

Sensorium vollständig benommen.

Nach 2 St. allmähliche Verlangsamung der Resp., nach einigen wenigen Zuckungen tritt der Tod ein.

Sectionsbefund:

Hyperaemie und abnorme Schlängelung der Gefässe in der Mitte der Trachea. Lungen von braunroter Farbe, auf Druck entleert sich eine blutig ödematöse Flüssigkeit, aus den Bronchien schleimig seröse Flüssigkeit. Auf dem Durchschnitt ist die Lunge stark dunkelrot verfärbt.

*) Vom Momente der abermaligen Respirationsbeschleunigung an gerechnet.

**) Herzfrequenz ebenfalls für eine halbe Minute angegeben.

Der aus der Blase entnommene Harn sieht gelbbräunlich aus, beim Kochen zeigt er keine Veränderung, beim Zusatz von Salpetersäure tritt Entfärbung ein; nach längerem Stehen entsteht ein dicker weisslicher Niederschlag. Mit Cyankalium tritt geringe Braunfärbung ein, die beim Zusatz von K OH in Braunrot und beim Kochen in ein schönes Rot übergeht. Mit Ferrocyankalium und Essigsäure zeigt der Harn keine Veränderung.

Eine Blutprobe, die ca. 4 St. nach der Section durch Wasser aus einem Stückchen Lunge extrahiert wurde, zeigt spectroskopisch neben Oxyhaemoglobin den für Methhaemoglobin charakteristischen Streifen.

Versuch XI.

5. III. 01.

Katze, 3540 gr schwer.

Injection 1500 mmgr; ca 430 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach geringer Chloroformnarcose Injection.

Nach 5 Min. maximale Erweiterung der Lidspalte, die etwa 3 Minuten anhält. Pupille ebenfalls etwas erweitert.

Nach 7 Min. Resp. 20.

Unter heftigen Krampfbewegungen erfolgt Erbrechen; darauf reichlicher Speichelfluss. Reaction der Pupille vollständig erhalten.

Nach 10 Min. tritt Verkleinerung der Pupille ein. Bewegungen sehr ungeschickt; Sensorium scheint nicht ganz frei zu sein.

Nach 30 Min. Pupille noch erweitert. Reaction vorhanden. Resp. 25.

Nach 45 Min. Resp. 25.

Unruhe dauert fort, Bewegungen wenig koordiniert.

Nach 1 St. hört die Unruhe auf.

Resp. 25, etwas angestrengt.

Nach 1 St. 15 Min. beginnt die Unruhe von neuem; bei den Bewegungen fällt die Katze fortwährend auf die Seite.

Nach 1 St. 20 Min. vermag das Tier sich nicht mehr aufzurichten.

Resp. 20, sehr unregelmässig.

Die Beine werden ununterbrochen in Bewegung gehalten. Pupille weit. Plötzlich Krämpfe in allen Beinen. Inspirationen sehr vertieft, es erfolgen zwei Inspirationen, dann eine Exspiration. Sensorium vollständig benommen.

Nach 1½ St. Krämpfe des ganzen Körpers; der Kopf ist in den Nacken geschlagen.

Resp. 22.

Herzaction kräftig.

Inspirationen sehr tief, Atmung etwas regelmässiger, Inspirationen von einem laut schnarchenden Geräusche begleitet.

Nach 1 St. 35 Min. Resp. 32.

In kleinen Pausen erfolgt eine etwas tiefere Inspiration. Krämpfe bestehen noch, besonders in den Vorderbeinen. Augen sind geschlossen.

Nach 1 St. 37 Min. Resp. 18.

Herzpulsationen sind deutlich fühlbar. Krämpfe der Vorderbeine sind namentlich Flexionskrämpfe. Bei den Exspirationen wird die Zunge nach vorn geschleudert.

Nach 1 St. 40 Min. Resp. 22.

In kurzen Intervallen tiefe Inspiration, Krämpfe sind nicht mehr vorhanden.

Nach 1 St. 45 Min. Resp. 24.

„ 1 „ 50 „ „ 20.

Pupille sehr weit. Herzpulsationen fühlbar.

Nach 1 St. 55 Min. Resp. 18.

„ 2 „ „ 16.

Pupillenreaction nicht mehr vorhanden.

Nach 2 St. 5 Min. Resp. 10.
„ „ „ 10 „ „ 7.
Herz pulsiert noch fühlbar.
Nach 2 St. 12 Min. Resp. 5.
„ „ „ 13 „ „ 4.
„ „ „ 15 „ „ 3.
Resp. enorm angestrengt, erfolgen unter krampfhaften Bewegungen des ganzen Körpers.
Nach 2 St. 17 Min. Resp. 3.
„ „ „ 19 „ „ 2.
„ „ „ 20 „ „ 1.
„ „ „ 23 „ „ 0.
Nach einem lauten Schrei erfolgt der Tod.

Sectionsbefund:

Lungen gut kollabiert, stark anämisch, am Rande Emphysem. Herz normal, Nieren stark hyperaemisch.

Blut chokoladenartig gefärbt. Mit wenig Wasser verdünnt giebt das Blut spectroskopisch gleich nach dem Tode untersucht einen Streifen in Rot zwischen 9 und 10 (Methhaemoglobin). Bei stärkerer Verdünnung werden auch die Streifen für Oxyhaemoglobin sichtbar.

Das aus der Lunge mit Wasser extrahierte Blut zeigt spectroskopisch nichts Abnormes; mikroskopisch konnte ich ebenfalls keine Veränderungen entdecken.

Harn stark gelb gefärbt, trübe. Mit Ammoniumsulfat kein Eiweiss nachweisbar (Biuretreaction); der gelbbraune Rückstand auf dem Filter enthält zweifellos den Farbstoff. Mikroskopisch sieht man zahlreiche kleine oder grössere Kügelchen, die sich mit Osmiumsäure nicht, wohl aber mit Sudan färben.

b) Wiederholte Versuche an derselben Katze.

Versuch XII.

13. II. 01.

Katze, 3750 gr schwer.

Injection 25 mmgr; ca. 8 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 3 Min. maximale Erweiterung der Lidspalte und der Pupille, weiter keine Reaction.

Der Harn ist dunkelrot gefärbt, beim Zusatz von Salpetersäure tritt Entfärbung ein.

Versuch VIII.

21. II. 01.

Katze, zu Versuch XII bereits gebraucht.

Injection 800 mmgr; ca. 210 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach geringer Chloroformnarcose Injection.

Nach 5 Min. Krämpfe, besonders Streckkrämpfe in den Vorderpfoten, uhrzeigerartige Bewegungen des ganzen Körpers. Der Kopf wird anfangs opisthotonisch in den Nacken geschlagen, darauf ruckweise mit grosser Heftigkeit einige Male vorgeschnellt, schliesslich treten eigentümliche, teils den Kau- teils den Brechbewegungen ähnliche Manipulationen mit den Kiefern auf. Pupille wie Lidspalte sind ad maximum erweitert, die Respiration angestrengt und vertieft, typisch dyspnoeisch.

Nach 15 Min. Resp. 18

Die Bewegungen sind sehr schwerfällig, die der Hinterbeine schleppend.

Nach 30 Min. Resp. 14.

Nach 1 St. heftiger Speichelfluss, auf der einen Seite des Maules floss dickflüssiger, auf der anderen dünnflüssiger Speichel aus; der Speichelfluss hält ca. 5 Min. an. Nach einiger Zeit werden die Bewegungen wieder koordinierter, nach 1 St. 15 Min. Resp. 13, die Katze scheint wieder völlig normal.

In dem Destillate des mit HCl angesäuerten Harnes erzeugt NaOH keine Veränderung, Erwärmen und Zusatz von Cyankalium sind ebenfalls ohne Wirkung.

Versuche mit Paranitrophenol.

A. Versuche an Kaninchen.

Versuch I.

23. II. 01.

Kaninchen, 1425 gr schwer.

Injection von 500 mmgr; ca. 165 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 3 Min. maximale Erweiterung der Lidspalte, Pupille unverändert.

Nach 10 Min. Resp. 55.
„ 25 „ „ 25.
„ 55 „ „ 25.

Sonst keine Reaction.

Versuch II.

28. II. 01.

Kaninchen, 1620 gr schwer.

Injection 600 mmgr; ca. 375 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 3 Min. maximale Erweiterung der Lidspalte, Pupille unverändert.

Nach 5 Min. Resp. 30.

Sensorium nicht vollständig frei, Reaction auf Berührungen erfolgt sehr träge.

Nach 10 Min. Resp. 30.
„ 15 „ „ 25.
„ 20 „ „ 20.
„ 30 „ „ 18.

Herzschlag kräftig, beschleunigt. Das Tier erscheint wieder normal.

B. Versuche an Katzen.

Versuch III.

26. II. 01.

Katze, 3260 gr schwer.

Injection 300 mmgr; ca. 95 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach 5 Min. maximale Erweiterung der Lidspalte und der Pupille.

Nach 30 Min. Resp. 20.

Starker Speichelfluss, Zunge hängt weit aus dem Maule heraus.

Sensorium benommen.

Nach 1 St. Resp. 22.

Während der nächsten 24 St. erfolgt zweimal Erbrechen.

Weiter keine Reaction.

Versuch IV.

25. II. 01.

Katze, 3510 gr schwer.

Injection 500 mmgr; ca. 145 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach geringer Chloroformnarcose Injection.

Nach 3 Min. maximale Erweiterung der Pupille und der Augenlidspalte, auch starker Speichelfluss.

Nach 15 Min. Resp. 60, Herzpulsationen deutlich sichtbar.

Nach 1 St. Resp. 80.

Das Tier fällt auf die Seite und macht eigentümliche Streckbewegungen mit den Vorderpfoten, der Kopf wird ruckweise in den Nacken geschlagen.

Nach 1 St. 10 Min. Resp. 80.

Das Maul wird weit aufgesperrt, die Zunge hervorgestreckt, es fliesst Speichel aus, derselbe ist intensiv gelb gefärbt. Bei Berührungen versucht das Tier aufzustehen, sinkt aber wieder um; die Bewegungen der Hinterbeine sind besonders schwerfällig, der Oberkörper pendelt langsam hin und her.

Nach 1 St. 30 Min. Resp. 90:

Pupille ist maximal weit. Atmung weithin hörbar, in kurzen Zwischenräumen erfolgt eine tiefe Inspiration,

bald tritt eine Verlangsamung ein, die Resp. wird dann plötzlich schnell langsamer,

nach 2 St. 30 Min. Resp. 35.
„ „ „ 45 „ „ 20.

Nach geringen Zuckungen des Körpers tritt der Tod ein.

Sectionsbefund:

Im Herzbeutel befindet sich eine geringe Menge einer hellgelben, klaren Flüssigkeit, die auf Zusatz von Cyankalium und KOH keine Veränderungen zeigt, ebenso auch beim Kochen nicht.

1 St. nach dem Tode untersucht zeigt das Blut aus dem Herzen weder mikroskopisch noch spectroskopisch charakteristische Veränderungen, kein Methaemoglobin.

Destillat des Harnes blass, citronengelb, mit farblosen Krystallmassen durchsetzt, die unter dem Mikroskop nichts Besonderes zeigen. Mit Cyankalium sowohl wie mit NaOH färbt sich das Destillat dunkelorange, beim Erwärmen aber nicht dunkelrot.

Versuch V.

6. II. 01.

Katze, 3260 gr schwer.

Injection 1 gr; ca. 310 mmgr auf 1 kg des Körpergewichtes.

Nach Chloroformnarcose Injection.

Nach 2 Min. Erweiterung der Lidspalte um einige Millimeter; nach 5 Min. auch Pupille maximal erweitert. Intensiver Speichelfluss. Reaction der Pupille etwas schwerfällig. Die Bewegungen der Katze sind sehr ungeschickt, sie fällt fortwährend um, nach 8 Min. wieder deutliche Pupillenreaction. Resp. 20. Lidspalte hat normale Weite angenommen, Pupillenweite noch unverändert.

Nach 10 Min. Erbrechen.
„ 12 „ Stuhlgang.
„ 20 „ fällt die Katze auf die Seite, steht jedoch nach weiteren 2 Min. wieder auf, um aber sogleich wieder umzusinken. Resp. bedeutend frequenter, das Maul wird weit aufgesperrt, die Zunge weit vorgestreckt.

Nach 30 Min. Resp. 100.

Es erfolgt abermals Erbrechen.

Nach 32 Min. Resp. 145.
„ 35 „ „ unzählbar.

Pupille noch maximal erweitert. Resp. bleibt anhaltend unzählbar, die Katze liegt auf dem Bauche, die vier Beine von sich gestreckt; der Kopf auf dem Boden gestützt, die Zunge fortwährend hin und her gescheuert. Sensorium etwas benommen. Der ganze Körper erzittert durch die Respirationsbewegungen.

Nach 45 Min. wird die Resp. wieder etwas langsamer. Resp. 90.

Nach 50 Min. Resp. 85.

Alle 5 Sekunden erfolgt eine tiefe Inspiration.

Herz pulsiert kräftig.

Nach 52 Min. Resp. 60.
„ 53 „ „ 40.
„ 55 „ „ 32; unregelmässig.
„ 56 „ „ 13; Resp. erfolgen unter heftigen Bewegungen des ganzen Körpers. Pupille von normaler Weite. Herzpulsationen fühlbar.

Nach 57 Min. krümmt sich die Katze krampfhaft zusammen, hierauf erfolgt der Tod.

Sectionsbefund:

Muskelstarre noch nicht vorhanden. Die Lungen kollabiert, stark anaemisch; in der Mitte der Trachea Hyperaemie und Schlängelung der Gefässe. Nieren stark hyperaemisch.

Das Blut zeigt spectroskopisch nach geringer Verdünnung die Andeutung des für Methhaemoglobin charakteristischen Streifens, nach stärkerem Verdünnen verschwindet dieser Streifen, dafür erscheinen die des Oxyhaemoglobins.

Ich fasse die Resultate meiner Versuche der Uebersicht wegen in zwei Tabellen kurz noch einmal zusammen.

Uebersichtstabelle.

A. Versuche mit Orthonitrophenol.

a. Frische Kaninchen.

	Ganze Dosis.*	pro Kg Körpergewicht.	Wirkung.	Ausgang.	Sections- resp. Harnbefund.
I.	400.	265.	Lid.[1]) Pup.[2]) Resp.[3])	† nach 10 St.	Hyperaemie. d. Trachea. Tuberc. d. Lungen. Pericard trübe. Harn dunkel, trübe.
II.	1000.	630.	Lid. Resp.	Genesung.	
III.	1000.	455.	Lid. Resp. Pup.	Genesung.	
IV.	1000.	715.	Resp. Stuhl.	Genesung.	
V.	2000.	1350.	Lid. Pup. Sens.[4])Stuhl.[5])	Genesung. † durch Narcose herbeigeführt.	Hyperaemie d. Trachea und d. Nieren.

b. wiederholte Versuche an einem Kaninchen.

VI.	175.	97.	Lid. Resp.	Genesung.	
VII.	380.	210.	Lid. Resp.	Genesung.	
VIII.	600.	330.	Resp.	Genesung.	
IX.	1000.	715.			

*) Die Dosen sind in Milligrammen angegeben.
[1]) Lid. = Lidspalte.
[2]) Pup. = Pupille.
[3]) Resp. = Respirationsbeschleunigung.
[4]) Sens. = Sensorium benommen.
[5]) Stuhl. = Stuhlentleerung.

c. frische Katzen.

	Ganze Dosis.	pro Kg d. Körpergew.	Wirkung.	Ausgang.	Sections- resp. Harnbefund.
X.	1000.	250.	Lid. Pup. Resp. Speich.[6]) Erbr.[7]) Stuhl. Sens.	† n. 2 St.	Hyper. d. Trachea. Lungen braunrot, blutig, oedematöse Flüssigkeit. Harn gelbbraun HNO_3 Entf. Cyank. Braun. KOH Braunrot. Kochen rot.
XI.	1500.	430.	Lid. Pub. Erbr. Speich. Sens. Krämpfe.	† n. $2^1/_2$ St.	Anaemie d. Lungen. Hyperaemie d. Nieren. Methhaemoglobin. Harn zeigt mikr. Kügelchen.

d. wiederholte Versuche an einer Katze.

XII.	25.	8.	Lid. Pup.	Genesung.	Harn dunkelrot. HNO_3 Entf.
XIII.	800.	210.	Krämpfe. Lid. Pup. Speich.	Genesung.	

[6]) Speich. = Speichelfluss.

[7]) Erbr. = Erbrechen.

B. Versuche mit Paranitrophenol.

a. Kaninchen.

	Ganze Dosis.	pro Kg d. Körpergew.	Wirkung.	Ausgang.	Sections- resp. Harnbefund.
I.	500.	165.	Lid. Resp.	Genesung.	
II.	600.	375.	Lid. Sens.	Genesung.	

b. Katzen.

III.	300.	95.	Lid. Pup. Speich. Sens.	Genesung.	
IV.	500.	145.	Lid. Pup. Speich. Resp. Krämpfe.	† n. $2^3/_4$ St.	Herzbeutel enthält gelbe Flüssigkeit.
V.	1000.	310.	Lid. Pup. Speich. Erbr. Stuhl. Sens.	† n. 57 Min.	Anaemie d. Lungen. Hyperaemie d. Trachea a. d. Nieren. Methhaemoglobin.

Aus der Tabelle geht hervor, dass kein wesentlicher Unterschied in der Wirkung des Ortho- und des Paranitrophenols besteht. Meine Versuche sind nicht zahlreich genug, um mit Sicherheit behaupten zu können, was möglich scheint, dass Paranitrophenol etwas giftiger wirkt als Orthonitrophenol. Deutlich ist dagegen die geringere Wirkung beider Gifte auf das Kaninchen wie auf die Katze: von Orthonitrophenol ertrugen die Kaninchen 455—1350 mmgr pro kg des Körpergewichtes ohne schwerere Schädigungen, nur einmal starb mir ein Kaninchen, bei dem die Section aber beginnende Lungentuberculose ergab, an 265 mmgr pro kg des Körpergewichtes. Die beiden mit Paranitrophenol injicierten Kaninchen vertrugen 165 und 375 mmgr gut. Die schwere Löslichkeit des Paranitrophenols erschwerte mir die Verwendung noch grösserer Dosen. Man darf also etwa sagen, dass 1/3—1 gr pro kg des Körpergewichtes von beiden Stoffen von Kaninchen noch ohne schwereren Schaden vertragen wird. Die Versuche mit Orthonitrophenol scheinen für das Kaninchen eine Gewöhnung zweifellos zu machen, indem in 4 aufeinander folgenden Versuchen pro kg 97, 210, 330 und 715 mmgr mit immer leichteren Symptomen vertragen wurden. Für die Katzen fand ich beim Orthonitrophenol 250 mmgr und 430 mmgr tötlich; vom Paranitrophenol wurden 95 mmgr vertragen, 145 und 310 waren tötlich.

Ueber das Vergiftungsbild kann ich aus meinen Versuchen nur etwa Folgendes sagen. Zunächst verkenne ich nicht, dass eine Reihe der Folgen von Wirkung des Giftes nicht so eingehend studiert worden sind, wie es wohl notwendig wäre. Herr Prof. LEHMANN wird diese Untersuchungen im Zusammenhange mit seinen Versuchen über Dinitrophenol fortsetzen und vertiefen. Soviel lässt sich aber heute schon aus unsern Versuchen schliessen: Ortho- und Paranitrophenol erzeugen nach

ihrer subcutanen Injection fast regelmässig und manchmal in einer erstaunlichen Geschwindigkeit Symptome, die als Effect einer Sympathicusreizung imponieren. Ganz Aehnliches hatte Herr Prof. LEHMANN schon früher beim Dinitrophenol festgestellt. Zur Annahme einer Sympathicusreizung kommen wir durch die Konstatierung einer sichtbaren Erweiterung der Augenlidspalte und einer, man kann sagen, niemals fehlenden Erweiterung der Pupille. In manchen Fällen schien auch eine Protusio bulbi deutlich vorhanden. Für die Erweiterung der Lidspalte ist die Kontraktion des M. tarsalis superior, für die protusio bulbi die Zusammenziehung des M. orbitalis und für die Pupillenerweiterung diejenige des M. dilatator pupillae als Ursache anzusehen. Dass die Pupillenerweiterung nicht auf Occulomotoriuslähmung, sondern auf Sympathicusreizung zurückzuführen ist, geht daraus hervor, dass es mir in allen Versuchen bis zum Tode der Tiere gelang, durch intensive Beleuchtung des Auges mit dem Augenspiegel eine ziemlich prompte Kontraktion der Pupille hervorzubringen. Ob die beobachteten Symptome wie Speichelfluss und Kothentleerung ebenfalls auf Sympathicusreizung zu beziehen sind, lasse ich dahingestellt.

Neben den Erscheinungen der Sympathicusreizung, die selbstverständlich eine centrale sein muss, treten in den Fällen schwerer Vergiftung aber auch schon bei vielen leichten Erkrankungen Symptome der Reizung des Atmungscentrums in den Vordergrund. Haben wir auch nur selten die kolossale Steigerung der Atemfrequenz beobachtet, wie sie Herr Prof. LEHMANN bei Dinitrophenol konstatieren konnte, so war doch auch bei den Mononitrophenolen dieselbe meist sehr deutlich ausgebildet, und bei Versuch III, VI O.*) und V P.**)

*) O. = Orthonitrophenol.

**) P. = Paranitrophenol.

haben wir eine Respirationsfrequenz, wie sie kaum grösser denkbar ist. Da ich keine andere Ursache für diese enorme Respirationsfrequenz finden kann, und die Symptome der Sympathicusreizung vorhanden sind, so scheint es mir am nächstliegenden, auch eine centrale Reizung des Respirationscentrums in der Medulla oblongata als Ursache der enormen Respirationsbeschleunigung anzusehen. Gegen das Lebensende hin scheint eine Erschöpfung der nervösen Centra einzutreten, die Tiere atmen langsamer, ziemlich tief und häufig unregelmässig. Die Herzaction konnte ich nur nebenbei beobachten, einige Male aber namentlich an Katzen mit grosser Deutlichkeit, stets hatte ich den Eindruck, dass die Wirkung auf die Circulation eine untergeordnete sei und dass sicher der Tod des Tieres nicht durch Herzlähmung verursacht wird. Bei Katzen konnte ich ganz deutlich, während die Respiration schon stark verlangsamt war und allmählich zu erlöschen begann, kräftige Herzpulse von mittlerer Frequenz konstatieren.

Krämpfe habe ich bei wenigen Tieren (XI, XIII O.; IV P.) beobachtet, ich möchte dieselben hauptsächlich als Streckkrämpfe der Vorderbeine ansprechen. Auffallend waren auch die nicht als Krämpfe zu bezeichnenden suchenden rythmischen Bewegungen mit dem Kopfe bei manchen schwer vergifteten Katzen. Das Sensorium war in allen Versuchen lange Zeit frei, erst wenn die hochgradigen Respirationsstörungen längere Zeit gedauert hatten, trat ein soporöser Zustand auf.

Die chemischen und pathologischen Ergebnisse meiner Untersuchungen wären noch in wesentlichen Punkten zu vertiefen gewesen, immerhin habe ich folgende nicht uninteressante Punkte feststellen können:

Der Harn aller Tiere enthielt einen gelben Farbstoff, der als Nitrophenol aufgefasst werden darf, denn auf Zusatz von Alkali wurde er dunkler, auf Zusatz von

Salpetersäure wurde er blass. Mit Salzsäure angesäuert und destilliert liefert er ein mehr oder weniger deutlich gelbes Destillat, das durch Alkalizusatz dunkler gelb gefärbt wurde. Warum ich in einigen Fällen im Harn mit Cyankalium und Kalilauge die Isopurpurreaction bekam, in anderen nicht, vermag ich nicht zu erklären, auch im Destillate schien die Reaction auszubleiben. Auch über eine Substanz, die in dem Destillate als blasser krystallinischer Körper auftrat, habe ich keine Untersuchungen angestellt. Niemals enthielt der Harn, selbst wenn er dunkel war, spectroskopisch nachweisbar Blutfarbstoff oder Haemoglobinderivate.

Dagegen war in mehreren Fällen im Blute gestorbener Katzen eine chokoladenbraune Färbung des Blutes und mit Leichtigkeit Methhaemoglobin nachzuweisen. Das einzige Kaninchen, das nach der Injektion am Gifte starb, enthielt kein Methhaemoglobin im Blute, was ich vielleicht als Beweis dafür ansehen darf, dass am Tode dieses Tieres noch andere Factoren schuld waren.

Oefters konnte ich im Speichel die Nitrophenole beobachten, einmal konnte ich auch in der Leber und Galle des Tieres Nitrophenol in geringer Menge nachweisen.

Ob die Methhaemoglobinbildung an den schweren Respirationsstörungen unmittelbar schuld ist, oder wenigstens daran beteiligt ist, wage ich nicht zu entscheiden. Es erscheint nicht unmöglich, dass die Wirkung auf das Nervensystem und die Wirkung auf das Blut neben einander hergehen, ohne dass die Wirkung auf das Blut die auf das Nervensystem bedingt: auch hierüber sind weitere Versuche nötig. Ebenso über die Wirkung des Giftes auf die Nieren, worüber ich nur sagen kann, dass eine deutliche Albuminurie nicht vorhanden war.

Der Sectionsbefund erklärt mir die beobachteten Störungen nicht. Die Trachea war meist hyperaemisch,

die Lungen bei den gestorbenen Tieren etwas ödematös, emphysematös, da und dort mit kleinen Blutungen durchsetzt. Diese Lungenveränderungen scheinen mir durchaus secundärer Natur zu sein, Folgeerscheinungen der ausserordentlichen Anstrengungen des Respirationsapparates. Die Nieren wurden mehrfach sehr stark hyperaemisch gefunden, eine microskopische Untersuchung wurde nicht ausgeführt.

Zum Schluss erfülle ich die mir sehr angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. K. B. Lehmann, meinem hochverehrten Lehrer, für die bereitwillige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit, sowie für Ueberlassung des Themas meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Eduard Keibel, mecklenburgischer Staatsangehörigkeit, bin am 10. Juni 1877 zu Neubrandenburg als Sohn des verstorbenen Kaufmannes Theodor Keibel in Neubrandenburg geboren. Nach Besuch der Vorschule und des Gymnasiums meiner Vaterstadt erwarb ich mir am 5. März 1896 das Reifezeugnis und bezog April 1896 die Universität zu Rostock. Nachdem ich hier die ärztliche Vorprüfung Ostern 1898 bestanden hatte, studierte ich bis Ostern 1899 zu Berlin. Das Sommersemester 1899 verbrachte ich in Kiel, das Wintersemester 1899 1900 wiederum in Berlin. Ostern 1900 bezog ich die Universität zu Würzburg, wo ich mich der ärztlichen Staatsprüfung unterzog und am 20. Februar 1901 als Arzt approbiert wurde. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Professor Dr. K. B. Lehmann verfasst.